

## Wirklich ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Herzinsuffizienz?

Im September wurde auf dem Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und gleichzeitig im N. Engl. J. Med. (1) die PARADIGM-HF-Studie vorgestellt, die wegen positiver Resultate vorzeitig abgebrochen wurde. In der Studie wurde ein vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) Novartis entwickelter Wirkstoff bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht, der derzeit noch unter der Bezeichnung LCZ696 geführt wird (vgl. 2). LCZ696 ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) und besteht aus dem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB) Valsartan und dem Nepriylsin-Inhibitor Sacubitril (AHU377) im molekularen Verhältnis 1:1. Nepriylsin ist als Endopeptidase am Abbau verschiedener vasoaktiver Peptide beteiligt und seine Inhibition resultiert in erhöhten Spiegeln von natriuretischen Peptiden, Bradykinin und Adrenomedullin. Ein anderer dualer Wirkstoff mit Nepriylsin- plus ACE-Hemmung (Omapatrilat) hatte in früheren Studien zu schweren Angioödemem geführt (2-4), weshalb nun ein neuer kombinierter Wirkstoff mit dem AT-II-RB Valsartan untersucht wurde.

**Studiendesign:** PARADIGM-HF (1) bestand aus drei Phasen: 1. Screening; 2. eine einfachblinde „run-in“-Phase, in der alle Patienten probeweise zunächst Enalapril und dann LCZ696 bekamen mit dem Ziel, „ein akzeptables UAW-Profil sicherzustellen“; 3. eine doppelblinde Behandlungsphase mit Verum- und Vergleichsgruppe. *Screening:* Die Einschlusskriterien umfassten: NYHA-Funktionsklassen II-IV; EF  $\leq$  40% (später auf  $\leq$  35% geändert); erhöhte BNP-Spiegel; stabile Betablocker- und ACEH- oder AT-II-RB-Dosierung in den vorausgegangenen vier Wochen. Ausschlusskriterien waren: Hypotonie; Hyperkaliämie; Niereninsuffizienz (eGFR 30 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche); Angioödem oder inakzeptable Nebenwirkungen auf ACE-Hemmer oder AT-II-RB in der Vergangenheit. *Run-in-Phase und Behandlungsphase:* Geeignete Patienten erhielten statt ihrer vorbestehenden ACE-Hemmer- oder AT-II-RB-Therapie für zwei Wochen Enalapril (zweimal 10 mg/d) und – falls keine inakzeptablen Nebenwirkungen auftraten – danach LCZ696 für weitere vier bis sechs Wochen (initial zweimal 100 mg/d, dann zweimal 200 mg/d). Traten auch dabei keine inakzeptablen Nebenwirkungen auf, erfolgte eine 1:1-Randomisierung zu Enalapril zweimal 10 mg/d bzw. LCZ696 zweimal 200 mg/d. In den ersten vier Monaten wurden die Patienten alle zwei bis acht Wochen evaluiert, danach alle vier Monate. *Endpunkte:* Primärer kombinierter Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz; sekundäre Endpunkte waren Gesamtletalität, Lebensqualität (nach Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire = KCCQ), Auftreten von Vorhofflimmern (VHF), Verschlechterung der Nierenfunktion.

**Ergebnisse:** Von 10.521 Patienten, die die „run-in“-Phase begonnen hatten, wurden 2.079 ausgeschlossen (davon 591 bzw. 547 wegen Nebenwirkungen unter Enalapril bzw. LCZ696); die

verbliebenen 8.442 (mittleres Alter 65 Jahre; 5% NYHA I, 70% NYHA II, 24% NYHA III, 1% NYHA IV) wurden 1:1 randomisiert (4.212 Enalapril, 4.187 LCZ696). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug bei beiden Gruppen 27 Monate. 17,8% der Patienten in der LCZ696- und 19,8% in der Enalapril-Gruppe setzten die Studienmedikation ab ( $p = 0,02$ ). Der primäre kombinierte Endpunkt wurde von 914 Patienten (21,8%) in der LCZ696- und von 1.117 (26,5%) in der Enalapril-Gruppe erreicht (Hazard Ratio = HR: 0,80; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,73-0,87;  $p < 0,001$ ; Number needed to treat = NNT: 21); davon: Kardiovaskulärer Tod 13,3% vs. 16,5% (HR: 0,80; CI: 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ; NNT: 32), Hospitalisierungen 12,8% vs. 15,6% (HR: 0,79; CI: 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ). Die Effekte zeigten sich in allen vorher definierten Subgruppen, scheinen aber besonders ausgeprägt zu sein bei relativ gesunden und jüngeren Patienten (NYHA-Klasse I-II, niedrige NT-proBNP-Spiegel, Alter 65 Jahre). Bei der Gesamtleitfähigkeit lagen die Werte bei 17,0% vs. 19,8% (HR: 0,84; CI: 0,76-0,93;  $p < 0,001$ ). In der LCZ696-Gruppe war die Progredienz der Symptome im KCCQ-Score signifikant geringer -2,99 vs. -4,63 Punkte;  $p = 0,001$ ) und Verschlechterungen der Nierenfunktion seltener (2,2% vs. 2,6%;  $p = 0,28$ ) als in der Enalapril-Gruppe. Nicht unterschiedlich war die Häufigkeit von neu aufgetretenem VHF. Hypotension war in der LCZ696-Gruppe häufiger als in der Enalapril-Gruppe (14,0% vs. 9,2%;  $p < 0,001$ ), Kreatininerhöhung, Hyperkaliämie und Husten waren hingegen seltener. Die insgesamt sehr geringe Inzidenz (bis maximal 0,2%) von Angioödem war in der LCZ696- nicht signifikant höher als in der Enalapril-Gruppe.

**Diskussion:** Ein wesentlicher Kritikpunkt an der PARADIGM-HF-Studie betrifft Art und Dosierung der Studienmedikation: LCZ696 wurde auf zweimal 200 mg/d aufdosiert (darin enthalten: Valsartan in der maximalen Tagesdosis von zweimal 160 mg), während Enalapril gleichbleibend dosiert wurde (zweimal 10 mg/d; maximale Tagesdosis zweimal 20 mg). Die Autoren verteidigen ihre Entscheidung für Enalapril mit seinem Status als Standard in der Herzinsuffizienztherapie und argumentieren, dass 20 mg bereits eine höhere Dosis sei, als sie durchschnittlich eingenommen wird (so auch von den Studienpatienten vor Beginn der „run-in“-Phase), und die Häufigkeit von Nebenwirkungen sei trotz dieses Unterschieds in der Äquivalenzdosis in der LCZ696-Gruppe niedriger (5). Die Frage, wie LCZ696 im Vergleich mit einer identisch dosierten Valsartan-Monotherapie abgeschnitten hätte, bleibt offen – so auch die Frage, warum die Sacubitril-Komponente nicht als Einzelsubstanz zusätzlich zur Standardtherapie geprüft wurde. Möglicherweise wollte man die aus früheren Studien bekannte Nebenwirkung Angioödem von Omapatrilat (2-4) in der als Zulassungsstudie ausgerichteten PARADIGM-HF-Studie von vornherein vermindern.

Hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen ist zu bedenken, dass etwa 11% der Studienpatienten bereits in der „run-in-Periode“ wegen Nebenwirkungen ausschieden, so dass nur eine selektierte Patientengruppe mit „guter Arzneimittelverträglichkeit“ randomisiert wurde. Dieses Design wurde nach Angabe der Autoren gewählt, um möglichst nur diejenigen Patienten zu untersuchen, bei denen eine Arzneimittelaufnahme auf längere Zeit gewährleistet war, und um damit realitätsnähere Bedingungen zu schaffen. Ob eine Auswahl von Patienten wirklich realitätsnah ist, wenn nur solche mit guter Verträglichkeit der Studienmedikation und guter Adhärenz einbezogen werden, ist fraglich. Nebenwirkungen (Hypotension unter LCZ696 trotz ausgewählter Patienten immerhin 14%) können durch ein solches Design verschleiert werden. Möglicherweise bedeutsame Bedenken kommen auch von neurologischer Seite: das Enzym Nephilysin baut nicht nur vasoaktive

Peptide ab, sondern auch Beta-Amyloid-Peptide, die zerebrale Amyloidplaques bilden und nach tierexperimentellen Daten eine Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz spielen könnten (6). In PARADIGM-HF gibt es dazu keine Daten. Der pU kündigt aber an, dass in künftigen Studien in sekundären Endpunkten auch kognitive Funktionen berücksichtigt werden sollen. Inwieweit eine solche, möglicherweise sich erst nach vielen Jahren klinisch manifestierende Nebenwirkung überhaupt in Studien erfasst werden kann, ist zweifelhaft. Hier werden wohl erst Langzeitdaten aus Registern Aufschluss bringen.

Von vielen Kommentatoren wird aufgrund der deutlichen Senkung der Letalität und der relativ geringen Nebenwirkungen in PARADIGM-HF mit der Marktzulassung von LCZ696 in den USA und der EU noch im Jahre 2015 und mit Aufnahme in die Leitlinien gerechnet. Den Studienresultaten entsprechend wird die Zielgruppe wohl in erster Linie mäßig symptomatische, jüngere Patienten sein – möglicherweise auch solche, die zuvor auf ACE-Hemmer eingestellt waren.

**Fazit:** Eine neuer dualer Wirkstoff (LCZ696), bestehend aus dem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Valsartan und dem Nephrylsin-Inhibitor Sacubitril, zeigte bei Patienten mit Herzinsuffizienz Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Letalität und der Häufigkeit von Hospitalisierungen im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril (jeweils zusätzlich zur üblichen Standardtherapie). Auch die Verträglichkeit war besser; allerdings waren die Patienten in dieser Hinsicht vorselektiert. Mit einer raschen Zulassung von LCZ696 auf hohem Preisniveau ist zu rechnen. In Anbetracht offener Fragen und fehlender (Langzeit-) Daten aus weiteren kontrollierten Studien ist Zurückhaltung angebracht. Im Gegensatz zu den enthusiastischen Kommentaren im N. Engl. J. Med. sehen wir auf Grund des Designs und der Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie noch keinen Paradigmenwechsel hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie bei Herzinsuffizienz.

## Literatur

1. McMurray, J.J.V., et al. (PARADIGM-HF = **P**rospective comparison of **ARNI** with **ACE-I** to **D**etermine **I**mpact on **G**lobal **M**ortality and morbidity in **H**ear**F**ailure): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 993. [Link zur Quelle](#)
2. Ruilope, L.M., et al.: Lancet 2010, **375**, 1255 [Link zur Quelle](#). AMB 2010, **44**, 53b. [Link zur Quelle](#)
3. Rouleau, J.L., et al. (IMPRESS = **I**nhibition of **M**etallo**P**rotease by **o**mapatrilat in a **R**andomized **E**xercise and **S**ymptom **S**tudy): Lancet 2000, **356**, 615 [Link zur Quelle](#). AMB 2000, **34**, 76a. [Link zur Quelle](#)
4. Packer, M., et al. (OVERTURE = **O**mapatrilat **V**ersus **E**nalapril **R**andomized **T**rial of **U**tility in **R**educing **E**vents): Circulation 2002, **106**, 920. [Link zur Quelle](#)
5. <http://www.cardioexchange.org/voices/perspectives-on-paradigm-hf/>
6. Madani, R., et al.: J. Neurosc. Res. 2006, **84**, 1621. [Link zur Quelle](#)